Vergleichende Untersuchungen der Phenolrotkonzentration im Plasma mit Inulin- und Paraaminohippursäure-Clearance in Abhängigkeit von der Nierenfunktion bei Stoffwechselgesunden und Diabetikern

Jürgen Eckelt

1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546016_0092

AUS DER KLINISCH-EXPERIMENTELLEN ABTEILUNG
DER FORSCHERGRUPPE DIABETES
(Leiter: Professor Dr. med. H. Mehnert)

UND AUS DER III. MEDIZINISCHEN ABTEILUNG
DES STÄDTISCHEN KRANKENHAUSES
MÜNCHEN - SCHWABING
(Chefarzt: Professor Dr. med. H. Mehnert)

Vergleichende Untersuchungen der Phenolrotkonzentration im Plasma mit Inulin- und Paraaminohippursäure-Clearance in Abhängigkeit von der Nierenfunktion bei Stoffwechselgesunden und Diabetikern

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Jürgen Eckelt
aus
Kronach

1972

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. H. Mehnert
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. W. Seitz
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 27. 6. 1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DISSERTATIONS – und FOTODRUCK FRANK oHG
8000 München 2 · Gabelsbergerstr. 15 · Tel.: 2 80 90 90

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	5
II.	Methodik	10
	PAH- und Inulin-Clearance	
	Analytische Bestimmungsmethoden	
	Plasma-Phenolrottest	
	Analytische Bestimmungsmethode	
	Normalwerte	
III.	Ergebnisse	19
	1. Patienten mit normaler Nierenfunktion	19
	Vergleich $PSP_{60/60}$-Test mit PAH-Clearance	19
	Vergleich $PSP_{60/60}$-Test mit Inulin-Clearance	20
	Vergleich $PSP_{60/60}$-Test mit Kreatinin und Harnstoff im Serum	20
	Vergleich der Inulin-Clearance bei Diabetikern und Nichtdiabetikern	21
	Vergleich $PSP_{60/60}$-Test bei Diabetikern und Nichtdiabetikern	22
	2. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	23
	Vergleich $PSP_{60/60}$-Test mit PAH-Clearance	23
	Vergleich $PSP_{60/60}$-Test mit Inulin-Clearance	24

Seite

Vergleich $PSP_{60/60}$-Test mit Kreatinin und Harnstoff im Serum 25

IV. Diskussion 29

Zusammenfassung 34

Literaturverzeichnis 35

I. Einleitung

Die Kenntnisse über die physiologische Funktion der Niere basieren im wesentlichen auf der Filtrationslehre von Ludwig, die 1917 von Cushny zur Filtrations- und Rückresorptionstheorie erweitert wurde (6). Nachdem diese Grundlagen der Nierenfunktion bekannt waren, bestand das Bestreben, die Teilvorgänge der Nierenfunktion - also den tubulären und den glomerulären Anteil - quantitativ zu erfassen(2). Rehberg stieß auf der Suche nach einer Substanz, mit der die Menge des Primärharns gemessen werden kann, auf das Kreatinin (47). Für diese Art der Nierenfunktionsprüfung wurde von van Slyke der Ausdruck Clearance geprägt (55, 56). Man versteht darunter diejenige Plasmamenge, die in einer gewissen Zeiteinheit durch die Nierentätigkeit von einer bestimmten Substanz befreit wird.

Für eine geeignete Clearancesubstanz gilt als Voraussetzung, daß das Blut bei einer einmaligen Passage durch die Nieren durch Filtration in den Glomeruli praktisch vollständig von ihr befreit und weder tubulär rückresorbiert noch sezerniert wird.

Diesen Anforderungen entsprechen nach heutigen Erkenntnissen neben dem Kreatinin das Natriumthiosulfat, Ammoniumsulfat und das Inulin (39, 54).

Zur Prüfung der Tubulussekretion stehen jodhaltige Substanzen, Para-Aminohippursäure (PAH) und Phenolsulfonphtalein (PSP) zur Verfügung (58, 59).

Mit Clearencemethoden ist es möglich, die glomeruläre und die tubuläre Leistung der Niere zu prüfen. Mit Hilfe der Inulinclearance kann die tubuläre Wasserrückresorption berechnet und somit die Differenz zwischen filtrierter Menge Primärharn und ausgeschiedenem Urin bestimmt werden.

Außer der Fähigkeit, aus dem Primärharn Substanzen für den Organismus wieder dem Blut zuzuführen, ist das Tubulusepithel auch in der Lage, durch Sezernation Stoffe schnell aus dem Blut zu eleminieren.

Paraaminohippursäure hat sich wegen ihrer leichten chemischen Bestimmbarkeit zur Messung der "effektiven" Nierenplasmadurchströmung und der Nierendurchblutung unter Berücksichtigung von Extraktion und Hämotokrit als geeignet erwiesen (16).

Die Inulin- und PAH-Clearance sind somit heute die genauesten Methoden zur Bestimmung der gesamten Nierenfunktion (10).

Als erste Substanz, die tubulär sezerniert wird, wurde das Phenolsulfonphtalein gefunden (37).

Der Phenolsulfonphtalein-Ausscheidungstest wurde bereits 1910 von Rowntree und Geraghty entwickelt (49). Ursprünglich untersuchte man die Phenolrotausscheidung im Urin 1 - 2 Stunden nach i. v. Gabe.

Diese Versuchsanordnung erwies sich aber als zu unempfindlich und ungenau, weil einerseits leichte tubuläre Schäden nicht erfaßt wurden, anderseits die für die Harnsammlung benötigten großen Zeitabstände eine breite Streuung der Normalwerte zur Folge hatten.

1952 modifizierten Moeller und Bedö die Methode der Phenolrotbestimmung im Urin (43). Um die durch das Abmessen kleiner Volumina entstehenden Fehler zu verringern, schlugen sie vor, die 6 mg Phenolrot nicht in 1 ccm, sondern in 10 ccm zu verabfolgen. Weiterhin verkürzten sie die Sammelperiode für Urin auf 15 Minuten und erhöhten dadurch die Empfindlichkeit des Tests (34).

Lachnit und Holzer berichteten über eine weitere Veränderung des Phenolrottests. Nach ihren Erfahrungen ist zwar durch die Verkürzung der Sammelperiode auf 15 Minuten die Empfindlichkeit des Tests größer, wobei jedoch der Nachteil besteht, daß ältere und schwerkranke Patienten oft nicht in der Lage sind, 15 Minuten nach der Phenolrot-Injektion die Blase spontan zu entleeren. Fernerhin können durch Einführen eines Katheters in die Blase häufig Infektionen der ableitenden Harnwege entstehen.

Um größere Harnmengen zu erhalten, ließen die Autoren die Patienten 1 Stunde vor der Phenolsulfonphtalein-Injektion 1 Liter Flüssigkeit trinken, 1/2 Stun-

de später die Blase entleeren und den Harn während 45 Minuten sammeln.

15 Minuten vor dem Ende der Sammelperiode injizierten sie die 10 ml Phenolsulfonphtaleinlösung, die 6 mg Farbstoff enthielten (31).

Weitere Modifikationen der Phenolrotprobe wurden beschrieben, bei denen versucht wurde die durch ungenaues Harnsammeln zusätzlichen Fehlermöglichkeiten zu umgehen (7, 13, 17). Jedoch fanden diese Methoden in der Praxis wegen zu großer Aufwendigkeit keine Anwendung.

Einige Autoren haben die Zuverlässigkeit und die Aussagefähigkeit der Phenolrotbestimmung im Harn mit der PAH-Clearance verglichen und sind zu unterschiedlichen Ergebnissen gekommen.

Kleinschmidt und Kretchmar konnten keine gute Übereinstimmung dieser beiden Methoden nachweisen (25, 27).

Nach Hubmann und Braun jedoch geht der Phenolrottest innerhalb einer Fehlerbreite von 30 % der PAH-Clearance parallel (24). Diese Schwankungsbreite wird von ihnen für klinische Zwecke als unbedeutend angegeben. In den Vergleichsuntersuchungen mit der T_m-PAH fand Moeller eine frühzeitige Einschränkung der Phenolrotausscheidung und schloß aus seinen Untersuchungen, daß die Phenolrotprobe als Tubulusfunktionsprüfung empfindlicher ist, als die T_m-PAH (41).
Nach Angaben von Klosterhalfen kann die Prüfung der Sekretionskapazität der Tubulusephitelien mit Phenolsulfonphtalein als empfindliche und leistungsfähige Methode zur Beurteilung der Nierenfunktion angesehen werden (26).

Während einige Autoren die Aussagefähigkeit der Phenolrotprobe nach Moeller und Bedö in Frage stellen (40, 51), haben andere die Genauigkeit und diagnostische Zuverlässigkeit dieses Tests bestätigt (3, 5, 10, 28, 32, 44, 45, 50, 63, 66).

Gayer und Sarre halten die Phenolrotprobe für sehr wertvoll, besonders bei der Differentialdiagnose, zur Prognose und zur Beurteilung des Behandlungs-

verlaufs einer Pyelonephritis (14, 15).

In der Pädiatrie soll die Phenolrotprobe eine ausgezeichnete diagnostische Methode darstellen (35, 64). Linneweh gibt an, daß zum Nachweis der Nierenbeteiligung bei Harnwegsentzündungen die Tubulusfunktionsprüfung mit Phenolsulfonphtalein besser geeignet sei, als die PAH-Clearance, da diese gelegentlich nicht sehr eindrucksvoll eingeschränkt ist (33).

Die Ausscheidung von Phenolsulfonphtalein wird von der Nierendurchblutung und der tubulären Transportleistung bestimmt. Eine Herabsetzung der Phenolrotausscheidung ist also bei all den Krankheiten zu erwarten, bei denen eine oder beide Faktoren gestört sind. Natürlich ist sie auch bei denjenigen Erkrankungen herabgesetzt, die mit einer Verminderung der Nierendurchblutung aus extrarenalen Ursachen einhergehen, wie u. a. bei Herzinsuffizienz, bei großen Blutverlusten, Kollapszuständen anderer Genesen und Exikkose (14, 15, 21).

Nach der intravenösen Injektion ist das Phenolrot im Plasma weitgehend an das Albumin gebunden. Ungefähr 60 % des Phenolrots werden während einer Passage durch die Niere aus dem Kreislauf entfernt. Es darf als erwiesen angenommen werden, daß die Nieren den Hauptteil, nämlich 94 % des intravenös zugeführten Phenolrots, über das proximale Tubulussystem ausscheiden und nur 6 % glomerulär filtrieren (57).

Höffler, Offermann und Frenz entwickelten 1968 eine Methode, die Phenolrotkonzentration im Plasma zu bestimmen, mit der sie nach einer bestimmten Zeit aus der renal bedingten Farbstoffelimination Rückschlüsse auf die Nierenfunktion ziehen können (22, 23).

Diese Modifikation nannten Höffler und Mitarbeiter PSP 60/60-Test, da nicht mehr wie früher 6 mg, sondern 60 mg Phenolrot in 10 ccm Lösung intravenös injiziert werden und die Phenolrotkonzentration im Plasma nach 60 Minuten photometrisch bestimmt wird.

Die Autoren wählten die Injektionsmenge von 60 mg, da im Routinelabor höhere Farbstoffkonzentrationen einfacher und sicherer zu messen sind. Die Wahl des 60-Minutenwerts zur Bestimmung der Phenolsulfonphtaleinkonzentration

im Plasma erfolgte, da nach diesem Zeitraum die absoluten Unterschiede der Plasma-Phenolrotkonzentration durch eventuelle Zeitfehler bei der Blutentnahme kaum ins Gewicht fallen. Sie stellten fest, daß nach 60 Minuten die Plasma-Phenolrotkonzentration unabhängig vom Verteilungsvolumen ist und folglich als zuverlässiges Maß der Nierenleistung angesehen werden kann.

Die von Höffler und Mitarbeiter ermittelten Normalwerte des PSP 60/60-Tests konnten jedoch von Kuhlmann und Landvogt nicht reproduziert werden.

Die Autoren haben den PSP 60/60-Test mit dem Plasma-Kreatinin, Plasma-Harnstoff und der Kreatinin-Clearance verglichen und nach einer laboratoriumstechnischen Modifikation der Bestimmung der Plasma-Phenolsulfonphtaleinkonzentration Normalwerte aufgestellt, die alters- und geschlechtsunabhängig sind. Darüberhinaus konnten sie bei diabetischer Stoffwechsellage, Übergewicht und Hepatopathie einen Einfluß auf den Plasma-Phenolrottest nicht nachweisen (29, 30).

In Ergänzung dieser Untersuchungen erschien es von Interesse, den Plasma-Phenolrottest mit der PAH- und Inulinclearance an nichtdiabetischen Patienten und Diabetikern zu vergleichen, um die Aussagefähigkeit des Plasma-Phenolrottests zu überprüfen.

II. Methodik

Die PAH- und Inulinclearance, der Plasma-Phenolrottest und die Serum-Kreatinin- und Harnstoffbestimmung wurden an 42 Patienten durchgeführt.

Zusätzlich wurden das Radioisotopennephrogramm und die Nierenbiopsie zum Vergleich hinzugezogen.

Bei den insgesamt 42 Patienten handelte es sich um 12 Frauen und 30 Männer, im Alter zwischen 18 und 77 Jahren.

Die Patienten wurden unterteilt in 10 nierengesunde nichtdiabetische Patienten und 8 nierengesunde Diabetiker, sowie in 13 nierenkranke nichtdiabetische Patienten und 11 nierenkranke Diabetiker.

Die Untersuchungen wurden mit der kombinierten PAH- und Inulin-Clearance durchgeführt.

Inulin ist ein hochmolekulares Polysaccharid, das aus Fructoseanhydriden aufgebaut ist. Das Molekulargewicht liegt zwischen 4000 und 5000. Inulin findet sich im Plasma ungebunden an Kolloide und dringt nicht in die Erythrocyten ein. Im Organismus existieren keine Fermente, die Inulin spalten, so daß es unbeteiligt am Stoffwechsel in toto von der Niere ausgeschieden wird. Andere Ausscheidungsmöglichkeiten, z. B. über Magensaft, Galle oder Liquor stehen dem Inulin nicht zur Verfügung.

Para-Aminohippursäure ist ein Benzoylglykokoll, das in der Parastellung des Phenylkerns eine Aminogruppe trägt. Diese Substanz wird wegen ihrer Verwandtschaft mit der im Körper vorkommenden Hippursäure vom Organismus gut vertragen und kann deshalb auch bei schweren Erkrankungen ohne Bedenken injiziert werden.

Bei der Bestimmung der PAH- und Inulin-Clearance wurde die Dauerinfusionsmethode mit vorheriger Anfangsinjektion von PAH und Inulin durchgeführt. Diuretika und Sulfonamide wurden 3 Tage vor der Untersuchung abgesetzt, wei-

terhin wurden in dieser Zeit keine Kontrastmitteluntersuchungen vorgenommen.

1 Stunde vor Untersuchungsbeginn erhielt der nüchterne Patient 1 Liter ungesüßten Tee.

Danach wurde ein Dauerkatheter in die Blase eingeführt, ein Reagenzglas Harn zur Leerwertbestimmung (H_o) entnommen, der restliche Harn verworfen und der Katheter verschlossen.

Anschließend wurden an einer Armvene eine Braunüle angelegt und ca. 5 ccm Blut zur Bestimmung des Blutleerwertes (B_o) in ein mit 2 Tropfen Heparin versehenes Zentrifugenglas tropfend aufgefangen.

Danach wurden 2 ccm 20 %ige PAH-Lösung und 20 ccm 10 %iges Inulin langsam intravenös injiziert und die Braunüle mit einem Mandrin verschlossen.

An einer Vene des anderen Armes wurde eine Infusion aus 270 ccm physiologischer Kochsalzlösung, 30 ccm 10 %igem Inulin und 8 ccm 20 %iger PAH-Lösung angelegt.

30 Minuten nach der Injektion von PAH- und Inulin-Lösung wurde die Blase entleert und der Harn verworfen. Um eine vollständige Entleerung zu erreichen wurden mit einer Spritze 50 ccm Luft in die Blase insuffliert und unter manuellem Druck auf die Blase der restliche Harn entleert. Fernerhin wurde die Blase zweimal mit je 50 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung gespült.

Nach der Spülung begann die 1. Harnsammelperiode von 15 Minuten. 10 Minuten nach Periodenbeginn wurden durch die angelegte Braunüle ca. 5 ccm Blut (B_1) zur Messung der PAH- und Inulinkonzentration im Plasma in ein mit 2 Tropfen Heparin versehenes Zentrifugenglas aufgefangen. Am Ende der 1. Harnsammelperiode wurde die Blase, wie bereits beschrieben, erneut entleert, die Harnmenge gemessen und 10 ccm davon (H_1) zur Messung der PAH- und Inulinkonzentration im Harn aufbewahrt.

Nach jeweiliger Blasenspülung erfolgte die 2. und 3. Harnsammelperiode in gleicher Weise.

Bestimmung der Para-Aminohippursäure (1)

Prinzip

PAH wird nach der Diazotierung mit Naphtylaethylendiamin zu einem Farbstoff gekoppelt.

Enteiweißung

Serum: 0,3 ml Plasma wurden zu 1,5 ml 10 %iger Trichloressigsäure gegeben und nach 5minütigem Stehen scharf zentrifugiert.

Harn: 0,02 ml Harn wurden zu 10,0 ml 10 %iger Trichloressigsäure pipettiert.

Ausführung

Substanz	Reagenz-leerwert	Standard	Analyse Plasma	Analyse Harn
Natriumnitrit	0,4	0,4	0,4	0,4
Überstand	-	-	0,2	0,2
TCE 10%	0,2	-	-	-
PAH - Standard	-	0,2	-	-
Ammoniumsulfamat	0,4	0,4	0,4	0,4
Aethylendiamin	1,0	1,0	1,0	1,0

Die Tabelle 1 gibt schematisch die für die PAH-Bestimmung benötigten Reagenzien in ml an.

Nach Ansetzen der Reagenzien wurde 10 Minuten gewartet bis die Farbentwicklung abgeschlossen war. (Die Farbe bleibt mindestens 1 Stunde stabil!)

Die Extinktion wurde anschließend im Photometer mit Filter 546 nm in 10 mm Absaugküvetten gegen aqua dest gemessen.

Berechnung

$$\text{PLASMA:} \quad \frac{\text{Ext. Analyse} - \text{Ext. RL}}{\text{Ext. Standard} - \text{Ext. RL}} \times 6 = \text{mg PAH/100 ml}$$

$$\text{HARN:} \quad \frac{\text{Ext. Analyse} - \text{Ext. RL}}{\text{Ext. Standard} - \text{Ext. RL}} \times 510 = \text{mg PAH/100 ml}$$

Bestimmung des Inulins (12)

Prinzip

Inulin wird mit Anthron in der Wärme zu einem rötlichen Farbstoff umgesetzt.

Enteiweißung

Serum: 0,2 ml Plasma wurden zu 2,0 ml 10 %iger Trichloressigsäure gegeben und nach 5minütigem Stehen scharf zentrifugiert.

Harn: 0,02 ml Harn wurden zu 2,0 ml 10 %iger Trichloressigsäure pipettiert.

Ausführung

Substanz	Reagenz-leerwert	Standard	Analyse Plasma	Analyse Harn
Anthron-Reagenz	2,0	2,0	2,0	2,0
Überstand	-	-	0,2	0,2
TCE 10%	0,2	-	-	-
Inulin-Standard	-	0,2	-	-

Die Tabelle 2 gibt schematisch die für die Inulinbestimmung notwendigen Reagenzien in ml an.

Nachdem die Reagenzien angesetzt waren, wurden die Zentrifugengläser mit Glaskugeln abgedeckt und 50 Minuten bei 37°C im Wasserbad inkubiert. Nach 15 minütigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde die Extinktion mit Filter 630 nm gegen aqua dest in 10 mm Küvetten gemessen. (Die Farbe bleibt ca. 3 Stunden stabil.)

Berechnung

$$\text{PLASMA:} \quad \frac{\text{Ext. Analyse} - \text{Ext. RL}}{\text{Ext. Standard} - \text{Ext. RL}} \times 55 = \text{mg Inulin/100 ml}$$

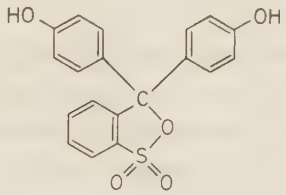
$$\text{HARN:} \quad \frac{\text{Ext. Analyse} - \text{Ext. RL}}{\text{Ext. Standard} - \text{Ext. RL}} \times 505 = \text{mg Inulin/100 ml}$$

Berechnung der Clearance

$$CL = \frac{U \text{ (Harnkonzentration)} \times V \text{ (Harnmenge/min)}}{P \text{ (Plasmakonzentration)}} \text{ ml/min}$$

Methodik des Plasma-Phenolrottests (29)

Phenolsulfonphtalein ist ein nicht toxischer Farbstoff mit der Formel:



Über anaphylaktische Reaktionen nach intravenöser Applikation ist bisher nicht berichtet worden.

Alle Probanden bekamen am Tag der Untersuchung zum Frühstück 1 Tasse ungesüßten Tee und 1 Semmel ohne Aufstrich.

Diese Maßnahme war notwendig, da sowohl an Stoffwechselgesunden als auch an Diabetikern der intravenöse Phenolrottest durchgeführt wurde.

Medikamente, die die tubuläre Sekretion beeinflussen, wurden gegebenenfalls 3 Tage vor der Untersuchung abgesetzt (z. B. Benemid, Salyrgan, Conteben, Sulfonamide) (20).

Mit Hilfe einer Flügelkanüle wurden aus einer Armvene ca. 10 ml Blut zur Bestimmung des Leerwertes in ein mit 2 Tropfen Heparin versehenes Zentrifugenglas tropfend aufgefangen.

Anschließend wurden durch die gleiche Kanüle 60 mg Phenolrot in 10 ml Lösung injiziert.

60 Minuten später wurden auf die gleiche Weise wie zuvor ca. 10 ml Blut zur Bestimmung des Hauptwertes aus der anderen Armvene gewonnen.

Nach 15minütigem Zentrifugieren bei etwa 3000 U/min wurde das überstehende Plasma abgegossen.

Je 2 ml Plasma sind mit je 0,2 ml 1n NaOH versetzt und die Extinktion des Hauptwertes gegen die des Leerwertes gemessen worden.
(Photometer Eppendorf; Filter Hg 546; d = 10 mm.)

Der der jeweiligen Extinktionsdifferenz entsprechende Phenolrotwert wurde auf einer Eichkurve abgelesen.

Für die Eichkurve wurden jeweils zu 2 ml Humanplasma (Konserve) mit einer steigenden Phenolrotkonzentration von 10 bis 400 µg/100 ml je 0,2 ml in NaOH pipettiert. Der Plasmaleerwert wurde gleichfalls mit 0,2 ml in NaOH versetzt. Die zwischen Plasmahauptwert und Plasmaleerwert gemessene Extinktionsdifferenz wurde auf Millimeterpapier aufgetragen. Die Verbindung der Meßpunkte ergab eine durch den Nullpunkt verlaufende Gerade.

Um bei der Blutentnahme eine Hämolyse zu vermeiden, wurde das gewonnene Blut grundsätzlich heparinisiert und mit einer Flügelkanüle tropfend aufgefangen.

Wie groß der Einfluß der Hämolyse auf die Bestimmung des Phenolrots im Plasma ist zeigt die Tabelle 3. Sie veranschaulicht, daß schon eine mit dem bloßen Auge nicht erkennbare Hämolyse im Hauptwert von 9,25 mg% Hämoglobin bei einer Phenolrotkonzentration von 100 µg% einen um 34 µg% höheren Phenolrotspiegel im Serum ergibt.

Wenn demnach bereits eine nicht sichtbare Hämolyse im Leerwert besteht, so kann eine Plasmakonzentration von 100 µg% Phenolrot aus dem "sicher pathologischen" fälschlicherweise in den "sicher normalen Bereich" verschoben werden.

Hb-Konzentration im Ansatz I (mg%)	Farbe des Plasma im Hinblick auf Hämolyse	Extinktionsdifferenz gegenüber Hb-freiem Ansatz II	Extinktionsdifferenz Phenolrot (µg%)
0,0	gelb nicht hämolytisch	–	–
4,62	gelb nicht hämolytisch	0,022	17
9,25	gelb nicht hämolytisch	0,043	34
18,50	gelblich schwach hämolytisch	0,081	62
37,0	– deutlich hämolytisch	0,151	115
74,0	– stärker hämolytisch	0,327	251

Tabelle 3 Einfluß der Hämolyse auf die Phenolrotbestimmung im Plasma (29).

Die Bestimmung von Kreatinin und Harnstoff im Serum wurde nach den Methoden von Boehringer durchgeführt.

Bei den Untersuchungen wurden folgende Normalwerte zu Grunde gelegt:

PAH-Clearance: 400 ml/min und höher

Inulin-Clearance: (8, 9, 62)

Alter	C_{Inulin}
20 - 29 Jahre	122,8 ± 16,4 ml/min
30 - 39 Jahre	115,0 ± 10,8 ml/min
40 - 49 Jahre	121,2 ± 23,3 ml/min
50 - 59 Jahre	99,3 ± 14,6 ml/min
60 - 69 Jahre	96,0 ± 25,5 ml/min
70 - 79 Jahre	89,0 ± 19,8 ml/min

Phenolrotkonzentration im Plasma

Es wurden die von Kuhlmann und Landvogt ermittelten Normalwerte angenommen.

bis 80 µg%	normal
80 - 100 µg%	fraglich pathologisch
über 100 µg%	sicher pathologisch

Kreatinin im Serum: bis 1,2 mg%

Harnstoff im Serum: bis 40 mg%

III. Ergebnisse

1. Patienten ohne Diabetes und Diabetiker mit normaler Nierenfunktion

Bei 18 nierengesunden Patienten (10 Nichtdiabetiker und 8 Diabetiker) wurden der Plasma-Phenolrottest und die PAH- und Inulinclearance durchgeführt, sowie das Serum-Kreatinin und der Serum-Harnstoff bestimmt.

Vergleich $PSP_{60/60}$-Test mit PAH-Clearance

Bei allen 8 Patienten mit diabetischer Stoffwechsellage, und 7 von 10 Patienten ohne Diabetes wurden Plasma-Phenolrot- und PAH-Clearancewerte im Normalbereich ermittelt. Bei 2 Patienten ohne Diabetes wurden Werte für die Phenolrotkonzentration im Plasma gefunden, die im "fraglich pathologischen Bereich" bei 88 bzw. 95 µg% lagen, während ein Patient einen pathologischen Ausfall des Plasma-Phenolrottests bei normaler PAH-Clearance zeigte. (Dieser Patient wird bei den folgenden Ergebnissen nicht mehr aufgeführt.)

Abb. 1 zeigt die ermittelten Werte für den Plasma-Phenolrottest sowie für die PAH-Clearance bei 10 Nichtdiabetikern und 8 Diabetikern mit normaler Nierenfunktion.

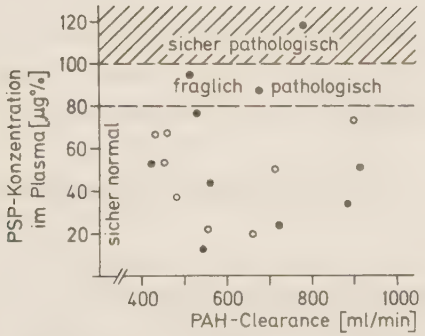


Abb. 1 Phenolrotkonzentration im Plasma in Abhängigkeit von der PAH-Clearance bei 10 nierengesunden Nichtdiabetikern (●) und 8 nierengesunden Diabetikern (o).

Vergleich $PSP_{60/60}$-Test mit Inulin-Clearance

Im Verhalten des Plasma-Phenolrottests gegenüber der Inulin Clearance wurde eine gute Übereinstimmung festgestellt.

Bei allen 9 nierengesunden Nichtdiabetikern und allen 8 nierengesunden Diabetikern wurden bei normalen Werten der Inulin-Clearance Phenolrotkonzentrationen im Plasma bestimmt, die im Normalbereich lagen.

Die Beziehung der Inulin-Clearance zur Phenolrotkonzentration im Plasma wird in Abb. 2 gezeigt.

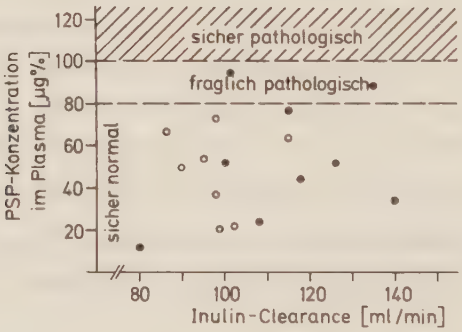


Abb. 2 Phenolrotkonzentration im Plasma in Beziehung zur Inulin-Clearance bei 9 nierengesunden Nichtdiabetikern (●) und 8 nierengesunden Diabetikern (o).

Vergleich $PSP_{60/60}$-Test mit Kreatinin und Harnstoff im Serum

Ein Vergleich der Phenolrotkonzentration im Plasma mit den Serum-Kreatinin- und den Serum-Harnstoffwerten ergab für die 9 nichtdiabetischen und 8 diabetischen nierengesunden Patienten gleichfalls eine gute Übereinstimmung. Sämtliche Kreatinin- und Harnstoffwerte lagen im Normalbereich.

In der Abb. 3 ist die Beziehung der Plasma-Phenolrotwerte zu den Serum-Kreatinin- und Serum-Harnstoffwerten dargestellt.

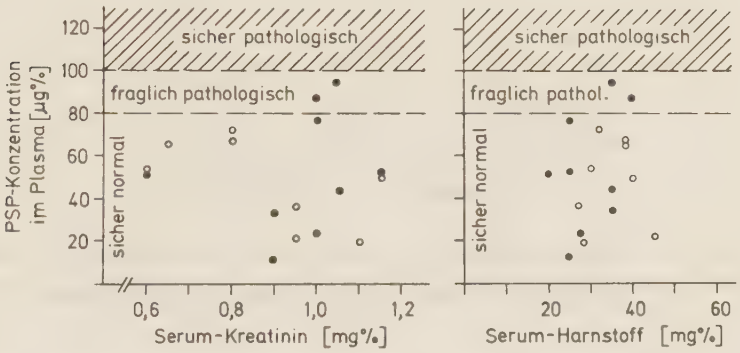


Abb. 3 Phenolrotkonzentration im Plasma in Beziehung zum Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff bei 9 nierengesunden Nichtdiabetikern (●) und 8 nierengesunden Diabetikern (o).

Vergleich der Inulin-Clearance bei Diabetikern und Nichtdiabetikern

Die Angaben von Spühler, daß bei diabetischer Stoffwechsellage auf Grund einer Membranschädigung des Glomerulus, die eine erhöhte Permeabilität zur Folge hat, eine erhöhte Inulin-Clearance nachzuweisen ist, konnte nicht bestätigt werden (60).

In Abb. 4 sind die Inulin-Clearancewerte der nierengesunden Diabetiker den Werten der nierengesunden Nichtdiabetiker abhängig von den Altersklassen gegenübergestellt.

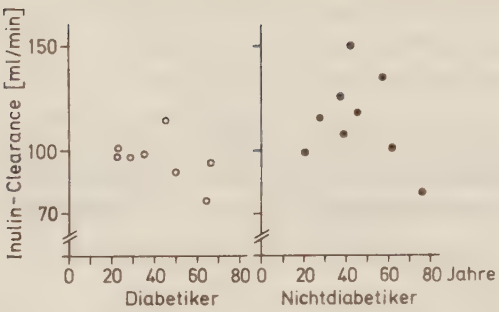


Abb. 4 Inulin-Clearance der nierengesunden Diabetiker und Nichtdiabetiker in Abhängigkeit von den Altersklassen (n = 17).

Nach Meinung von Schöner würde man schon beim Nichtdiabetiker bei der Bestimmung des Inulins durch den physiologischen Blutzuckergehalt hohe Blindwerte erhalten, die sich beim Diabetiker noch entsprechend erhöhen würden (52, 65). Deshalb wurde bei 8 Diabetikern die Inulin-Clearance auf zwei Arten bestimmt. Einmal wurde die Clearance ohne Elimination des Zuckers bestimmt, zum anderen wurden Blut- und Urinzucker durch Hefefermentation entfernt. Bei der Berechnung ohne Entfernung des Zuckers lagen die Clearancewerte um 4 - 6 ml/min höher als bei der Bestimmung nach vorausgegangener Eliminierung des Zuckers. Bei der großen Schwankungsbreite der Inulin-Clearance sind solche Differenzen nicht von Bedeutung.

Vergleich des $PSP_{60/60}$-Tests bei Diabetikern und Nichtdiabetikern

Ein Einfluß eines Diabetes auf die Normalwerte des Plasma-Phenolrottests konnte nicht nachgewiesen werden.

In Abb. 5 wird gezeigt, daß zwischen den Mittelwerten der Plasma-Phenolrotkonzentration von nierengesunden Diabetikern gegenüber nierengesunden, nichtdiabetischen Patienten nur ein Unterschied von 2,1 µg% bestand.

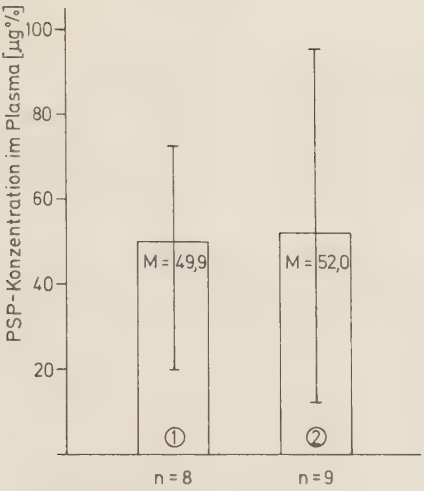


Abb. 5 Vergleich der Mittelwerte der Phenolrotkonzentration im Plasma bei nierengesunden Diabetikern (1) und nierengesunden Nichtdiabetikern (2).

2. Patienten ohne Diabetes und Diabetiker mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es wurden bei 24 nierenkranken Patienten sowohl der Plasma-Phenolrottest als auch die PAH- und Inulin-Clearance durchgeführt. Ferner ist die Kreatinin- und Harnstoffkonzentration im Serum bestimmt worden.

Die 24 Patienten unterteilten sich in 13 Nichtdiabetiker und 11 Diabetiker.

Vergleich $PSP_{60/60}$-Test mit PAH-Clearance

Für die PAH-Clearance wurden bei allen 24 Patienten pathologische Werte ermittelt.

Der Plasma-Phenolrottest ergab nur bei 21 Patienten Werte, die im "sicher pathologischen Bereich" lagen. Bei 2 Patienten wurden Plasma-Phenolrotkonzentrationen im "fraglich pathologischen Bereich" bei 98 und 99 µg% gemessen, während ein Patient einen normalen Wert des Plasma-Phenolrottests bei

pathologischer PAH-Clearance erkennen ließ. (Dieser Patient wird bei den folgenden Ergebnissen nicht mehr aufgeführt.)

Die Abhängigkeit der Phenolrotkonzentration im Plasma von der PAH-Clearance aller 24 Patienten mit Nierenfunktionsstörung zeigt die Abb. 6.

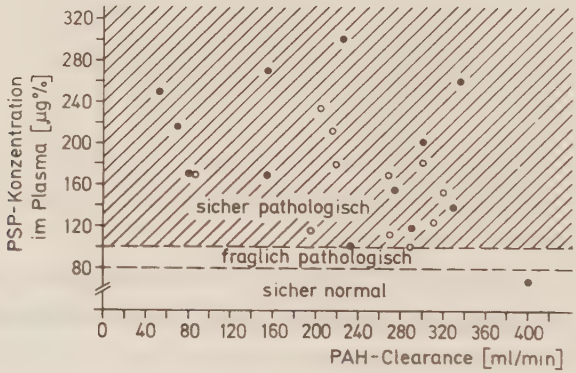


Abb. 6 Phenolrotkonzentration im Plasma in Abhängigkeit von der PAH-Clearance bei 13 nierenkranken Nichtdiabetikern (●) und 11 nierenkranken Diabetikern (o).

Vergleich $PSP_{60/60}$-Test mit Inulin-Clearance

Die Abhängigkeit von der Phenolrotkonzentration im Plasma der Inulin-Clearance wird in der Abb. 7 dargestellt.

Zwischen dem Plasma-Phenolrottest und der Inulin-Clearance bestand eine gute Übereinstimmung.

Bei allen Patienten, bei denen eine pathologische Inulin-Clearance nachgewiesen werden konnte, wurden Plasma-Phenolrotkonzentrationen im "sicher pathologischen Bereich" ermittelt.

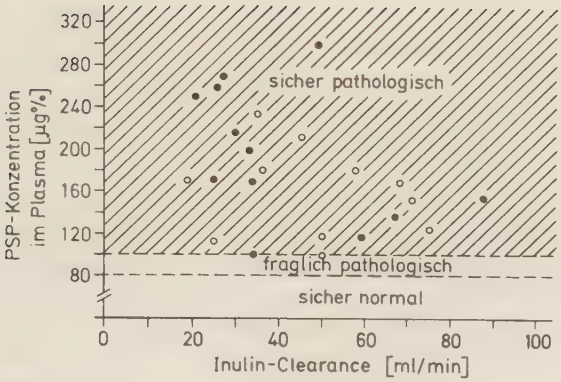


Abb. 7 Phenolrotkonzentration im Plasma in Beziehung zur Inulin-Clearance bei 12 nierenkranken Nichtdiabetikern (●) und 11 nierenkranken Diabetikern (o).

Vergleich $PSP_{60/60}$-Test mit Kreatinin und Harnstoff im Serum

In der Abb. 8 sind die Beziehungen zwischen der Plasma-Phenolrotkonzentration und der Konzentration des Serum-Kreatinins bzw. des Serum-Harnstoffs von 23 nierenkranken Patienten dargestellt.

Bei 21 Patienten konnten "sicher pathologische" Phenolrotkonzentrationen im Plasma ermittelt werden.

Bei den restlichen 2 Patienten lag die Phenolrotkonzentration im "fraglich pathologischen" Bereich.

Bei der Bestimmung der Kreatinin- und Harnstoffkonzentration im Serum hingegen lagen bei 7 von 23 Patienten die ermittelten Werte im Normbereich, während bei den übrigen 16 Patienten deutlich pathologische Werte gemessen werden konnten.

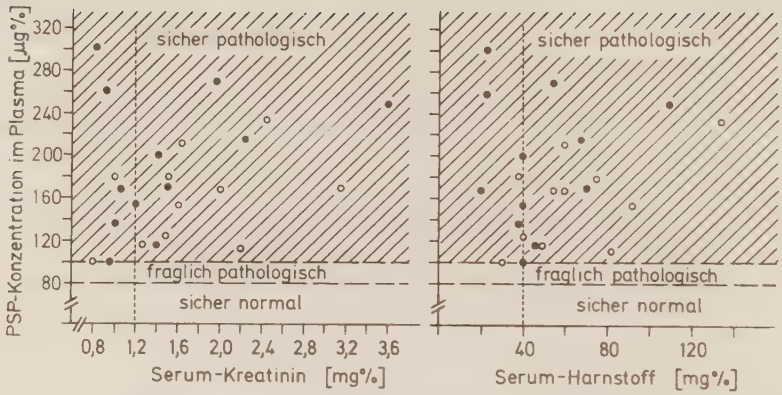


Abb. 8 Phenolrotkonzentration im Plasma in Beziehung zum Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff bei 12 nierenkranken Nichtdiabetikern (●) und 11 nierenkranken Diabetikern (o).

Bei diesen 7 Patienten lagen die Inulin-Clearancewerte ebenso wie die Werte für die PAH-Clearance und die Phenolrotkonzentration im Plasma im pathologischen Bereich.

Auch das Radioisotopennephrogramm und das Szintigramm ließen eine eingeschränkte Nierenfunktion erkennen.

Die nierenbioptischen Untersuchungen ergaben pathologische Gewebsveränderungen im Sinne einer Glomerulonephritis bzw. Pyelonephritis.

Somit darf als sicher angenommen werden, daß bei diesen 7 Patienten eine Nierenfunktionsstörung vorlag.

Die Werte für die Inulin-Clearance werden in Abb. 9 den Kreatinin- und Harnstoffkonzentrationen im Serum gegenübergestellt.

Es ist hierbei zu erkennen, daß bei normalen Serum-Kreatinin- und Serum-Harnstoffkonzentrationen eine pathologische Inulin-Clearance ermittelt wurde.

Fernerhin ist aus Abb. 10 zu ersehen, daß bei diesen Patienten mit normalen Kreatinin- und Harnstoffkonzentrationen im Serum die Phenolrotkonzentrationen

im "sicher pathologischen Bereich" lagen.

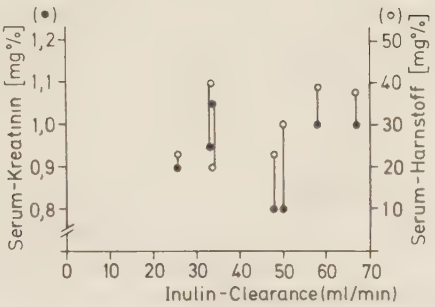


Abb. 9 Inulin-Clearance in Beziehung zum Serum-Kreatinin (•) und Serum-Harnstoff (o) bei Nephropathie (n = 7).

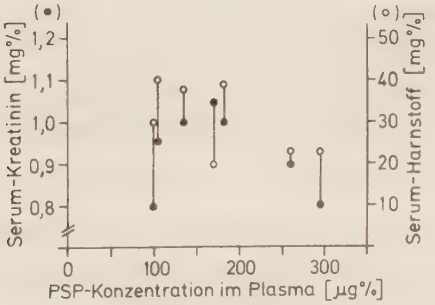


Abb. 10 Phenolrotkonzentration im Plasma in Beziehung zum Serum-Kreatinin (•) und Serum-Harnstoff (o) bei Nephropathie (n=7).

In Abb. 11 wurden die Ergebnisse der PAH-Clearance mit den Plasma-Phenolrotkonzentrationen dieser 7 Patienten verglichen, wobei eine gute Übereinstimmung der PAH-Clearance mit der Phenolrotkonzentration im Plasma zu erkennen war.

Gleichzeitig wurden die Werte der Inulin-Clearance in die Abbildung mit eingetragen.

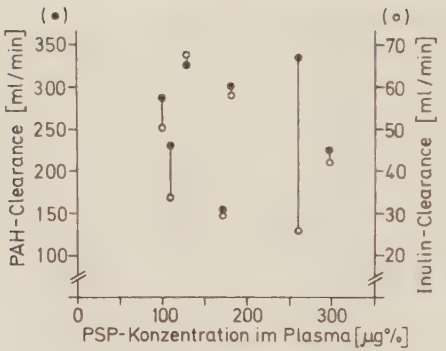


Abb. 11 Phenolrotkonzentration im Plasma in Abhängigkeit von der PAH-(•) und der Inulin-Clearance (o) bei Nephropathie (n = 7).

Der Plasma-Phenolrottest zeigte zur PAH- und Inulin-Clearance eine gute Korrelation, während der Korrelationskoeffizient der Beziehung Plasma-Phenolrottest zu Kreatinin- und Harnstoffkonzentration im Serum niedriger lag.

In Tab. 4 sind die Korrelationskoeffizienten der Beziehungen des $PSP_{60/60}$-Tests zur PAH- und Inulin-Clearance, sowie zur Kreatinin- und Harnstoffkonzentration im Serum zusammengestellt.

	n	Korrelations-koeffizient (r)
$PSP_{60/60}$ C_{PAH} [ml/min]	40	- 0,7415
$PSP_{60/60}$ C_{Inulin} [ml/min]	40	- 0,7722
$PSP_{60/60}$ Kreatinin i.S.	40	- 0,5363
$PSP_{60/60}$ Harnstoff i.S.	40	- 0,5108

IV. Diskussion

Der herkömmliche Phenolrottest nach Moeller und Bedö weist vielseitige Fehlerquellen auf, die besonders bei Abflußstörungen in den Harnwegen, nicht genügender Entleerung der Blase und zu kleinen Harnvolumina an Bedeutung gewinnen (18, 21, 38).

Es bestehen daher berechtigte Zweifel an der Genauigkeit und der Aussagefähigkeit der Phenolrotbestimmung im Urin (19, 40 , 51).

Höffler et al. entwickelten daher eine Methode, die Phenolrotkonzentration im Plasma zu messen.

Sie verglichen die Aussagefähigkeit dieser Methode mit dem Plasma-Kreatinin und der Kreatinin-Clearance und kamen zu dem Ergebnis, daß der Plasma-Phenolrottest eine wertvolle Ergänzung in der Reihe der Nierenfunktionsproben darstellt, da sie eine enge Korrelation zwischen dem $PSP_{60/60}$-Test und der Kreatinin-Clearance ermitteln konnten und zum anderen bei einer Zahl von Nierenkranken eindeutig pathologische Plasma-Phenolrotkonzentrationen fanden, wobei das Plasma-Kreatinin dieser Patienten noch im Normbereich lag (22, 23).

Kuhlmann und Landvogt hingegen erzielten mit der Bestimmung der Phenolrotkonzentration im Plasma keine befriedigenden Ergebnisse, da sie die von Höffler et al. angegebenen Normwerte nicht reproduzieren konnten. Erst nach Änderung der laboratoriumstechnischen Ausführung konnten sie reproduzierbare Normwerte festlegen, die alters- und geschlechtsunabhängig waren und sowohl bei bestehender Hepatophatie als auch bei Adipositas und diabetischer Stoffwechsellage Gültigkeit besaßen (29, 30).

Sie verglichen bei ihren Untersuchungen den Plasma-Phenolrottest mit dem Plasma-Kreatinin, dem Plasma-Harnstoff und der endogenen Kreatinin-Clearance. Auf Grund ihrer hierbei ermittelten Ergebnisse sahen sie in der Bestimmung der Phenolrotkonzentration im Plasma eine wesentliche Verbesserung gegenüber dem herkömmlichen Phenolrottest nach Moeller und Bedö.

Einige Autoren haben vergleichende Untersuchungen zwischen der PAH-Clearance und der Phenolrotbestimmung im Urin beschrieben und dabei eine gute Übereinstimmung dieser beiden Methoden beobachtet (24, 32, 42, 46, 63, 66). Hingegen haben andere die Aussagefähigkeit der Phenolrotprobe im Urin gegenüber der PAH-Clearance in Frage gestellt (25, 27, 40). Somit bestehen in der Literatur unterschiedliche Ansichten inwieweit der herkömmliche Phenolrottest nach Moeller und Bedö mit der PAH-Clearance vergleichbar ist und inwieweit die Bestimmung der Phenolrotkonzentration im Urin eine verläßliche Methode zum Erfassen von Nierenfunktionsstörungen darstellt.

Da das Phenolsulfonphtalein zu 94 % durch das Tubulussystem ausgeschieden und außerdem das Phenolrot wie die Paraaminohippursäure vom Tubulusparenchym durch dieselben Transfersysteme aus dem Blut in die Kanälchenlumina geschleust wird (4, 53, 61), war es in Ergänzung der Arbeiten von Moeller, von Hubmann u. M. sowie von Kuhlmann und Landvogt von Interesse, den Plasma-Phenolrottest mit der PAH-Clearance bei Diabetikern und Nichtdiabetikern zu vergleichen, besonders deshalb, da die PAH-Clearance als spezifische tubuläre Nierenfunktionsprobe anzusehen ist.

Vergleicht man die Phenolrotkonzentration im Plasma mit der PAH-Clearance bei 17 nierengesunden Patienten, so zeigte sich eine gute Übereinstimmung beider Untersuchungsmethoden. Bei PAH-Clearancewerten über 400 ml/min lag die Phenolrotkonzentration im Plasma im normalen Bereich bis 80 µg% (siehe Abb. 1). Unterschiede zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern bestanden nicht (siehe Abb. 5).

Die zusätzlich an allen nierengesunden Patienten durchgeführte Inulin-Clearance und die Bestimmung des Serum-Kreatinins sowie des Serum-Harnstoffs ergaben Normalwerte, die somit bei dieser Patientengruppe eine normale Nierenfunktion bestätigten (siehe Abb. 2 und 3). Hierbei war die Inulin-Clearance auf zwei Arten bestimmt worden, einmal mit Eliminierung des Blut- und Urinzuckers mit Hefefermentation, zum anderen ohne Entfernung des Zuckers. Dabei lagen die Werte der 2. Clearancebestimmung nur unbedeutend höher (siehe Abb. 4).

Lediglich bei 2 nierengesunden Patienten lagen die Phenolrotkonzentrationen im Plasma zwischen 80 und 100 µg% und dementsprechend im "fraglich pathologischen Bereich". Es bestanden bei diesen Patienten jedoch keinerlei Hinweise auf eine Nephropathie oder Herzinsuffizienz. Die Werte für das Serumeiweiß waren gleichfalls im Normbereich.

Die Untersuchungen an 23 nierenkranken Patienten ließen eine gute Korrelation zwischen der PAH-Clearance und dem Plasma-Phenolrottest erkennen.

Bei PAH-Clearancewerten unter 400 ml/min lagen bei 21 von 23 Patienten die Plasma-Phenolrotkonzentrationen über 100 µg% , also im "sicher pathologischen Bereich". Bei 2 Patienten fanden sich Plasma-Phenolrotwerte im "fraglich pathologischen Bereich"(siehe Abb. 6). Durch weitere Untersuchungen wie Isotopennephrographie und Szintigraphie war jedoch eine eingeschränkte Nierenleistung einwandfrei nachgewiesen worden. Weiterhin zeigten die nierenbioptischen Untersuchungen pathologische Veränderungen des Nierengewebes im Sinne einer Glomerulonephritis bzw. Pyelonephritis. Ebenso ließen die Inulin-Clearance, sowie die Kreatinin- und Harnstoffkonzentrationen im Serum auf eine verminderte Nierenfunktion schließen.

Kuhlmann und Landvogt haben einen "fraglich pathologischen Bereich" zwischen 80 und 100 µg% angegeben und konnten zeigen, daß beispielsweise ein Wert von nur 82 µg% analog der anderweitig durchgeführten Nierenfunktionsprüfungen sich bereits als pathologisch erwies, während demgegenüber ein Wert von 90 µg% bei normaler Nierenfunktion und histologisch unauffälligem Nierengewebe gemessen werden konnte. Plasma-Phenolrotwerte im "fraglich pathologischen Bereich" müssen daher diagnostisch kritisch gewertet werden und erfordern erneute Kontrolluntersuchungen.

Bei allen nierenkranken Patienten mit eingeschränkter PAH-Clearance und erhöhter Phenolrotkonzentration im Plasma ließ die Inulin-Clearance gleichfalls pathologische Werte erkennen, so daß die bestehende Nierenfunktionsstörung somit durch alle 3 Methoden eindeutig nachgewiesen werden konnte (siehe Abb. 7).

Vergleicht man jedoch die Plasma-Phenolrotwerte der 23 nierenkranken Patienten mit den bei ihnen gemessenen Serum-Kreatinin- und Harnstoffkonzentrationen, so ergab sich nur bei 16 Patienten eine gute Übereinstimmung. Bei den restlichen 7 Patienten mit Plasma-Phenolrotkonzentrationen im pathologischen Bereich lagen die Serum-Kreatinin- und Harnstoffkonzentrationen im Normalbereich (siehe Abb. 8 - 11). Berücksichtigt man die Untersuchungen von Reubi, nach denen die normale Kreatininkonzentration im Serum erst überschritten wird, wenn die Inulin-Clearance einen Wert unter 30 ml/min erreicht, so ist zu erkennen, daß die Kreatininkonzentration zu einem relativ späten Zeitpunkt eine Nierenfunktionsstörung anzeigt (11, 48). Bei den oben angeführten 7 Patienten lag die Inulin-Clearance zwischen 26 und 67 ml/min, so daß den Ausführungen von Reubi entsprechend noch normale Serum-Kreatininwerte bestehen können. Es kann hieraus geschlossen werden, daß der Plasma-Phenolrottest hier eine empfindlichere Untersuchungsmethode als die Kreatininbestimmung darstellt, zumal neben der Inulin-Clearance auch die PAH-Clearance und das Radioisotopennephrogramm eine Minderung der Nierenleistung bestätigten. Nierenbioptisch konnte darüberhinaus bei 3 Patienten eine Pyelonephritis und bei 4 Patienten eine Glomerulonephritis nachgewiesen werden.

Folgerungen

Die Frage ob der Plasma-Phenolrottest in der Nierendiagnostik als zuverlässige Nierenfunktionsprobe angesehen werden kann, ist nach den vorliegenden Untersuchungsergebnissen als positiv anzusprechen.

Es besteht einerseits zwischen dem Plasma-Phenolrottest und der PAH-Clearance, andererseits zwischen der Inulin-Clearance und dem Plasma-Phenolrottest in der diagnostischen Aussagefähigkeit eine gute Übereinstimmung.

Der frühe pathologische Ausfall des Plasma-Phenolrottests gegenüber der Serum-Kreatinin- und Harnstoffbestimmung bei eingeschränkter Nierenleistung verdeutlicht die Empfindlichkeit dieser Nierenfunktionsprüfung.

Ein Einfluß eines bestehenden Diabetes auf die Normalwerte des Plasma-Phenolrottests konnte nicht nachgewiesen werden.

Der Plasma-Phenolrottest kann selbstverständlich die Clearance-Untersuchungen nicht ersetzen. Er ist jedoch wegen seiner Genauigkeit, seiner einfachen Durchführung und ambulanten Anwendbarkeit der Phenolrotbestimmung im Harn überlegen.

Zusammenfassung

Es wurde die Aussagefähigkeit des Plasma-Phenolrottests mit der Para-Aminohippursäure und der Inulin-Clearance bei 17 nierengesunden und 23 nierenkranken Patienten verglichen.

Es zeigte sich, daß bei Patienten mit normaler PAH- und Inulin-Clearance die Plasma-Phenolrotwerte im Normalbereich liegen. Bei Patienten mit pathologischer PAH- und Inulin-Clearance wurden Plasma-Phenolrotkonzentrationen grundsätzlich im pathologischen Bereich ermittelt. Zwischen dem Plasma-Phenolrottest und der PAH- bzw. Inulin-Clearance besteht somit eine gute Korrelation ($r = -0,7415$ bzw. $-0,7722$).

Der Vergleich der Plasma-Phenolrotkonzentration mit den Serum-Kreatinin- und Harnstoffwerten ergab für den $PSP_{60/60}$-Test eine größere Empfindlichkeit.

Der intravenöse Phenolrottest ist ohne Einschränkung sowohl bei Nichtdiabetikern als auch bei Diabetikern anwendbar.

Der Plasma-Phenolrottest ist der herkömmlichen Phenolrotprobe nach Möller und Bedö überlegen, da er genauer und einfacher durchzuführen ist, eine Belästigung und die Gefahr einer Harnwegsinfektion für den Patienten nicht darstellt und bereits geringe Grade einer Nierenfunktionsstörung erfaßt.

Phenolsulfonphtalein ist in einer Konzentration von 60 mg nicht toxisch.

Anaphylaktische Reaktionen sind während unserer Untersuchungen nicht aufgetreten.

Gegen eine ambulante Durchführung dieses wenig aufwendigen Tests bestehen keine Einwände.

Literaturverzeichnis

1. Ambard: Internat. Nierensympos. Würzburg
   Zit. nach Wirz, H.: Thieme-Verlag, München, 23 (1962)

2. Bratton, A. C., Marshall, E. K.: A new coupling component for sulfanilamide determination
   J. biol. Chem. 128 (1939), 537

3. Carstensen, G.: Die Phenolsulfonphtalein-Ausscheidung als Nierenfunktionsprüfung in der Chirurgie
   Ärztl. Wschr. 10 (1955), 76

4. Chinard, F. P.: Relative renal excretion patterns of p-aminohippurate (PAH) and glomerular substances
   Amer. J. Physiol. 185 (1956), 413

5. Cottier, R.: Nierenkrankheiten
   Zit. nach Reubi F.: H. Huber, Bern und Stuttgart (1960)

6. Cushny, C. A. R.: The secretion of urine
   1. Aufl. London, Longmans, Green & Co. Ltd. (1917)

7. Czok, G.: Nierenfunktionsprüfungen bei Ratten durch den Phenolsulphtalein-Test
   Klin. Wschr. 41 (1963), 243

8. Davies, D. F. and Shock, N. W.: Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males
   J. clin. Invest. 29 (1950), 496

9. Dean, R. F. A. and McCance, R.A.: Inulin, diodone, creatinine, and urea clearances in newborn infants
   J. Physiol. 106 (1947), 431

10. Fuchs, T.: Nierenfunktionsprüfungen zur Routinediagnostik
Diagnostik 2 (1969), 45

11. Fuchs, T.: Nierenfunktionsprüfungen
Diagnostik 1 (1969), 10

12. Führ, Kaczmarczyk und Krüttgen: Einfache kolorimetrische Methode zur Inulin-Bestimmung für Nierenclearance-Untersuchungen bei Stoffwechselgesunden und Diabetikern
Klin. Wschr. (1955), 729

13. Gault, M. H.: The plasma phenolsulfonphtalein index (PSP I) of renal function: theoretical considerations and investigative studies
Canad. med. Ass. J. 94(1966), 61

14. Gayer, J., Sarre H.: Klinische Nierenfunktionsprüfungen
I. Theoretische Grundlagen
Die Medizinische 35 (1958), 1273

15. Gayer, J., Sarre, H.: Klinische Nierenfunktionsprüfungen
II. Differentialdiagnostische Bedeutung
Die Medizinische 36 (1958), 1357

16. Goldring, W., Chassis, H.: Hypertension and hypertensive disease
Commonwealth Fund, New York (1944)

17. Hand, G.: Eine vereinfachte Clearance-Methode mit Phenolsulfonphtalein (Phenolrot)
Die Medizinische (1953), 853

18. Heidelmann, G., Koch, E., Haake, M.: Die Abhängigkeit der Ausscheidung des endogenen Kreatinins und des Phenolrots von der Diurese
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 62 (1956), 621

19. Heidelmann, G., Herwig, H. R.: Die Diureseabhängigkeit der Phenolrotausscheidung als Nierenfunktionsprobe im Kindesalter
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 67 (1961), 587

20. Heidland, A., Riedl, E.: Renaler Phenolsulfonphtalein-Transport nach sulfonamidbedingter Farbstoff-Plasmabindung
Klin. Wschr. 46 (1968), 816

21. Heintz, R.: Wie wird der Phenolrottest durchgeführt?
Dtsch. med. Wschr. 82 (1957), 2044

22. Höffler, D., Offermann, G., Frenz, H.: Der intravenöse Phenolrottest. Methodische Grundlagen und Normalwerte.
Dtsch. med. Wschr. 93 (1968), 397

23. Höffler, D., Offermann, G., Frenz, H.: Der intravenöse Phenolrottest. Klinische Anwendung und Aussagefähigkeit.
Dtsch. med. Wschr. 93 (1968), 443

24. Hubmann, R., Braun, J.: Klinische Bedeutung und Grenzen der Phenolrotprobe
Der Urologe 4 (1965), 244

25. Kleinschmidt, A., Kraffert, E.: Die klinische Bedeutung des Phenolrottests
Klin. Wschr. 37 (1959), 178

26. Klosterhalfen, H.: Moderne Nierenfunktionsprüfungen in Klinik und Praxis
Der Urologe 1 (1962), 64

27. Kretchmar, L. H., McDonald, D.F.: Comparison of the 15-minute phenolsulfonphtalein (PSP) excretion test with inulin and para-aminohippurate (PAH) clearances
J. Urol. (Baltimore) 89 (1963), 753

28. Krumbholz, S.: Die Phenolsulfonphtalein-Ausscheidung als Nierenfunktionsprüfung nach Anlegen einer Mastdarmblase
Zbl. Chir. 83 (1958), 2089

29. Kuhlmann, H., Landvogt, K.: Phenolrotkonzentration im Plasma bei Stoffwechselgesunden und Diabetikern
Med. Klin. 65 (1970), 1436

30. Kuhlmann, H., Landvogt, K.: Untersuchungen zur Abhängigkeit des intravenösen Phenolrot-Tests von Lebensalter, Körpergewicht und Leberfunktion
Zschr. Gerontol. 3 (1970), 372

31. Lachnit, V., Holzer, G.: Zur Technik des Phenolrottests
Dt. Arch. klin. Med. 207 (1961), 386

32. Lapides, J., Bobbit, J. M.: Preoperative estimation of renal function
J. Amer. med. Ass. 166 (1958), 866

33. Linneweh, F.: Zur Klinik der Harnwegsinfektionen.
III. Nierenfunktionsstörungen bei Harnwegsinfektionen.
Dtsch. Med. Wschr. 82 (1957), 499

34. Mannes: Zur Bewertung der Phenolrotausscheidung als Nierenfunktionsprobe
Inauguraldissertation, Med. Akad. Düsseldorf (1960)

35. Marquardsen, G.: Möglichkeiten und Grenzen der Phenolrotprobe in der Nierendiagnostik
Arch. Kinderhkd.158 (1958), 142

36. Marshall, E. K.: Secretion of phenol red by mammalian kidney
Amer. J. Physiol. 99 (1931), 77

37. Marshall, E. K., Vickers, J. L.: Mechanism of elimination of phenolsulfonphtalein by kidney proof of secretion by cnvoluted tubules
Bull. Johns. Hopkins Hosp. 34 (1923), 1

38. Mertz, D. P., Sarre, H.: Über den diagnostischen Wert semiquantitativer Nierenfunktionsproben
Klin. Wschr. 40 (1962), 692

39. Miller, B. F., Winkler, A. W.: Renal excretion of endogenous creatinine in man; comparison with exogenous creatinine and inulin
J. clin. Invest. 17 (1938), 31

40. Mitchell , G., Owens, R., Valk, W. L.: Clinical value of urea clearance and phenolsulfonphtalein test
J. Urol. (Baltimore) 71 (1954), 230

41. Moeller, J.: Klinische Erfahrungen zur Bewertung der Phenolrotprobe
Klin. Wschr. 37 (1959), 1185

42. Moeller, J.: Die Nierenfunktion beim essentiellen Hochdruck
Med. Welt 12 (1960), 609

43. Moeller, J., Bedö, A.: Die Phenolsulfonphtaleinausscheidung als Funktionsprüfung der Niere
Ärztl. Wschr. 7 (1952), 1125

44. Mühlan, H.: Die Phenolrotausscheidung als Nierenfunktionsprobe im Kindesalter
Zschr. Kinderh. 82 (1959), 40

45. Osius, T. G., Smith, D. R.: Phenolsulfonphtaleintest in the surgical prognosis of unilateral renovascular hypertension
New Engl. J. Med. 269 (1963), 122

46. Rausch-Stroomann, J. G., Schulz, C. H., Kreysel, H. W.: Über den Wert des Phenolsulfonphtalein-Tests (Phenolrotprobe) als Nierenfunktionsprobe
Münchn. Med. Wschr. 101 (1959), 1846

47. Rehberg, P. B.: Studies on kidney function: I. The rate of filtration and reabsorption in the human kidney
Biochem. J. 20 (1926), 447

48. Reubi, F.: Nierenkrankheiten
Verlag H. Huber, Bern-Stuttgart (1960)

49. Rowntree, L. G., Geraughty, J. T.: An experimental and clinical study of the functional activity of the kidney by means of phenolsulfonphtalein
J. Pharmacol. exp. Ther. 1 (1910), 579

50. Scheithauer, K. H., Spengler, F.: Die Bedeutung der Phenolrotprobe als Kriterium für die Nierendurchblutung und ihr Wert bei der Rentenbegutachtung
Med. Sachverst. 57 (1961), 149

51. Schettler, G.: Nierendiagnostik mit Clearancemethoden
Klin. Wschr. 30 (1952), 59

52. Schöner, G.: Die Bedeutung der Clearanceuntersuchung mit Natriumthiosulfat für die Beurteilung der Nierenfunktion bei Diabetikern
Inauguraldissertation, Uni. München (1963)

53. Shannon, J. A.: Renal tubular excretion
Physiol. Rev. 19 (1939), 63

54. Shannon, J. A.: Renal excretion of creatinine in man
J. clin. Invest. 14 (1935), 403

55. Slyke van, D. D., Hiller, A., Miller, B. F.: The clearance, extraction, percentage and estimated filtration of sodium ferrocyanide in the mammalian kidney. Comparison with inulin, creatinine, and urea.
Amer. J. Physiol. 113 (1935), 611

56. Slyke van, D. D., Hiller, A., Miller, B. F.: The distribution of ferrocyanide, inulin, creatinine, and urea in the blood and its effects on the significance of their extraction perentages
Amer. J. Physiol. 113 (1935), 629

57. Smith, H. W.: The kidney, structure, and function in health and disease
New York, Oxford Univ. Press (1951)

58. Smith, H. W.: Renal clearances of substituted hippuric acid derivatives and other aromatic acids in dog and man
J. clin. Invest. 24 (1945), 388

59. Smith, H. W.: The renal clearances of hippuric acid and pyridone derivatives
Amer. J. Physiol. 133 (1941), 276

60. Spühler, O.: Zur Physio-Pathologie der Niere
Verlag H. Huber, Bern (1946)

61. Taggart, J. V.: Seminars on renal physiology; tubular transport mechanism
Amer. J. Med. 9 (1950), 678

62. Watkin, D. M., Shock, N. W.: Agewise standard value for C_{In}, C_{PAH}, and Tm_{PAH} in adult males
J. clin. Invest. 34 (1955), 969

63. Wetzels, E.: Welche Nierenfunktionsproben haben sich praktisch bewährt?
Dtsch. Med. Wschr. 84 (1959), 1203

64. Willie, E.: Untersuchungen über den Wert der Phenolrotprobe als Tubulusfunktionsprobe im Kindesalter
Inauguraldissertation, Uni. Saarland (1961)

65. Wirz, H.: In: Glomeruläre und tubuläre Nierenerkrankungen, Symposion 1960
Thieme-Verlag, Stuttgart 23 (1962)

66. Wollheim, E.: Über die tubulären Funktionsstörungen der Niere
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 58 (1952), 211

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. H. Mehnert herzlich danken, daß er mir das interessante Thema überließ und mir in seiner Abteilung die technischen Möglichkeiten bot, die notwendigen Versuche durchzuführen.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. Dr. med. H. Kuhlmann, der mich in jeder Weise unterstützte.

Fräulein Kose danke ich für die sorgfältige Ausführung der labortechnischen Arbeiten.

Lebenslauf

Am 23. August 1942 wurde ich, Jürgen Eckelt, als Sohn des Steuerrats Fritz Eckelt und dessen Ehefrau Gunda, geb. Gäßlein in Kronach geboren.

Die Volksschule besuchte ich von 1948 bis 1953. Anschließend trat ich in das Kaspar-Zeuss-Gymnasium in Kronach ein, wo ich 1963 das Reifezeugnis erwarb. Von 1963 bis 1964 leistete ich meinen Wehrdienst ab. Im Wintersemester 1964/65 begann ich an der Universität München das Studium der Tierheilkunde. Im Wintersemester 1965/66 wechselte ich zur Medizinischen Fakultät. Die naturwissenschaftliche Vorprüfung bestand ich im Wintersemester 1966/67 und die ärztliche Vorprüfung im Wintersemester 1968/69. Im Frühjahr 1972 habe ich die ärztliche Prüfung mit Erfolg abgelegt.